昆 虫 学 报 *Acta Entomologica Sinica*, November 2014, 57(11): 1351 - 1359 ISSN 0454-6296

昆虫中存在高等动物性激素吗?

沈关望[1], 王继岩[2], 杨从文[1], 张海燕[1], 邢润苗[1], 林 英[1,*], 夏庆友[1]

(1. 家蚕基因组生物学国家重点实验室, 西南大学, 重庆 400716; 2. 西南大学生物技术学院, 重庆 400716)

摘要: 性激素在调控高等动物附性器官的发育和成熟, 激发和维持第二性征以及增进两性细胞的结合和孕育能力等方面有不可替代的作用。性激素包括雌性激素和雄性激素, 主要存在于哺乳动物中。随着检测技术的不断进步, 越来越多的研究显示性激素并非高等动物所特有。包括一些昆虫在内的无脊椎动物中同样含有性激素, 家蚕 *Bombyx mori*、欧洲兔虱 *Spilopsyllus cuniculi* 等昆虫被高等动物性激素或者性激素类似物处理过后能产生一定的应答, 且有研究报道昆虫中同样含有羟基固醇脱氢酶等高等动物催化合成性激素的某些酶类。本文以雌激素为例, 在全面总结高等动物雌激素在昆虫中的鉴定、代谢、生理作用等相关研究的基础上, 分析昆虫对高等动物性激素的合成、应答以及高等动物性激素在昆虫中作为昆虫"性激素"的可能性。雌激素作为高等动物的主要雌性激素, 在很多昆虫组织或个体提取物中同样存在。目前的研究已经证实家蚕等昆虫能代谢雌激素, 用雌激素处理某些昆虫后也能影响该昆虫的生理过程。雌激素对高等动物许多生理过程都具有显著的调节作用, 但主要还是作为性激素调节性别相关的生理过程。为了明确脊椎动物雌激素在昆虫中是否存在且发挥着性激素功能, 相关的研究可以主要从 3 个方面着手: (1) 昆虫中能否检测到高等动物雌激素类似物存在; (2) 雌激素是否也能让昆虫产生雌性相关的生理应答,从昆虫中提取的雌激素类似物能否令高等动物产生雌性特异的响应; (3) 昆虫是否能够合成雌激素, 体内是否存在参与催化合成雌激素的酶类。

关键词: 性激素; 雌二醇; 昆虫; 生理作用; 生物合成; 雌激素类似物

中图分类号: Q965 **文献标识码:** A **文章编号:** 0454-6296(2014)11-1351-09

Do insects have vertebrate sex hormones?

SHEN Guan-Wang[1], WANG Ji-Yan[2], YANG Cong-Wen[1], ZHANG Hai-Yan[1], XING Run-Miao[1], LIN Ying[1,*], XIA Qing-You[1] (1. State Key Laboratory of Silkworm Genome Biology, Southwest University, Chongqing 400716, China; 2. College of Biotechnology , Southwest University, Chongqing 400716, China)

Abstract: Sex hormones including estrogens and androgens mainly exist in higher animals, especially in mammals. Sex hormones play an irreplaceable role in regulating the growth and maturation of accessory sex organs of higher animals, stimulating and maintaining their secondary sex characteristics, as well as enhancing the combination of sex cells and their breeding capability. With the application of more sensitive analytical technologies, more and more studies have shown that sex hormones are not limited to higher animals. Invertebrates including insects also contain sex hormones. Insects, *e. g.*, *Bombyx mori* and *Spilopsyllus cuniculi*, treated by sex hormones or hormone analogues of higher animals could produce certain responses. Studies also showed that some enzymes in insects, *e. g.*, hydroxysteroid dehydrogenases, are used to catalyze and synthesize sex hormones. Based on the examples of estrogens and a comprehensive summary about the identification, metabolism and physiological action of estrogens of higher animals in insects, we analyzed the synthesis and reaction of sex hormones in insects as well as the possibilities of sex hormones of higher animals acting as sex hormones of insects in this article. As the main estrin of higher animals, estrogens widely exist in organs and extracts of insects. Present studies have confirmed that insects such as *B. mori* could metabolize estrogens and using estrogens to treat some insects will also influence their physiological process. Estrogens have remarkable regulation function in many physiological processes of higher animals but they mainly function as sex hormones to adjust the

---

基金项目: 国家高技术研究发展计划("863"计划)项目(2011AA100306); 国家重点基础研究发展计划("973"计划)项目(2012CB114600); 国家自然科学基金青年基金项目(31101768)

作者简介: 沈关望, 男, 1986 年 10 月生, 云南曲靖人, 博士研究生, 研究方向为基因组与生物信息学, E-mail: sgwkycg@sina.com

* 通讯作者 Corresponding author, E-mail: 13372619993@163.com

收稿日期 Received: 2014-05-18; 接受日期 Accepted: 2014-10-16

physiological processes related to genders. To determine whether vertebrates' estrogens exist in insects and function as sex hormones, related researches could mainly be conducted from the following three aspects: firstly, whether the estrogen analogues can be detected in insects; secondly, whether the estrogens can generate similar function as female-related physiological responses and whether the estrogen analogues extracted from insects have corresponding function in higher animals; thirdly, whether insects can synthesize estrogens and whether the enzymes that catalyze this synthesis exist *in vivo*.

Key words: Sex hormone; estradiol; insect; physiological action; biological synthesis; estrogen analogues

激素是生物界中普遍存在的一类微量物质，对生命活动具有显著的调节作用。在哺乳动物等高等动物中，许多不同种类的激素在机体的生长、发育、繁殖等方具有重要的调节作用。高等动物激素根据化学性质主要分为 4 类：类固醇类激素（肾上腺皮质激素、雄性激素、雌性激素等）；多肽及蛋白质类激素（各种垂体激素、各种下丘脑激素、降钙素等）；氨基酸衍生物激素（甲状腺激素、肾上腺髓质激素、松果体激素等）；脂肪酸衍生物类激素（前列腺激素等）。与高等动物相比，昆虫中的激素种类及数量都相对较少，主要分为类固醇类激素（蜕皮激素等）、多肽及蛋白质类激素（脑激素、滞育激素、激脂激素等）、萜烯类激素（保幼激素等）3 类。深入研究发现昆虫内分泌系统比以往假设的都要复杂，它可能与高等动物的内分泌系统有某些共同的特征（De Loof, 1982; Thorpe and Duve, 1988），比如高等动物中与生物活性相关的胺类和前列腺素等肽类物质的同源物在昆虫体内同样存在（De Loof, 1987; Stanley-Samuelson, 1987）。同一激素在高等动物和包括昆虫在内的无脊椎动物之间的存在并没有严格的限制。也就是说同一激素可能同时存在于高等动物和昆虫中，且在昆虫中同样发挥着不可或缺的功能。比如胰岛素就同时存在于高等动物和昆虫中（Thorpe and Duve, 1988），调节昆虫的代谢和发育（Mirth *et al*., 2014; Abrisqueta *et al*., 2014）。

通常所说的雌激素属于高等动物（如哺乳动物）雌性激素，是一种甾类物质。哺乳动物中的雌激素是由卵巢和黄体分泌的，主要包括雌二醇、雌酮和雌三醇 3 种。这 3 种雌激素在哺乳动物中的活性相差很大，其中以雌二醇的活性最强，雌酮次之，雌三醇最弱。一般认为雌二醇是卵巢分泌的激素，雌三醇是雌二醇和雌酮的代谢产物。雌激素的生物学功能是通过其受体（estrogen receptor, ER）的介导实现的，经典的作用机制是雌激素与雌激素受体在核内结合并激活雌激素受体，随后受体二聚化并同目标基因启动子上的特异性反应元件（estrogen response element, ERE）结合来调节目标基因的转录，进而发挥调控雌性生殖相关生理过程的功能。

事实上，自高等动物性激素发现后不久，人们就开始思考甾类性激素并非高等动物特有，而是在动物界中普遍存在的问题。Sandor 和 Mehdi（1979）认为高等动物甾类激素系统（包括皮质类固醇、孕激素、雄激素、雌激素）是非常古老的，这些甾类激素系统存在于几个动物门甚至整个动物界。尽管在越来越多的昆虫组织提取物中发现存在某些典型的高等动物甾类性激素（孕酮、睾酮、雌二醇），但目前对昆虫有没有性激素（昆虫是否也像高等动物一样，性别相关的表型是由性别特异的激素调控）的研究并不多见，而且观点分歧很大：一是认为昆虫中没有性激素，其性别相关表型是由基因决定的；二是认为蜕皮激素在昆虫中同时充当着性激素的角色；三是认为甾类激素系统是非常古老的，高等动物甾类系统同样存在于昆虫。

本文以介绍雌激素类似物在昆虫中的鉴定、生理作用、生物合成等为线索，重点讨论昆虫是否具有性激素和现有的性激素（高等动物）是否存在于昆虫中，分析高等动物性甾类物质的生物合成在昆虫中发生的可能性，为无脊椎动物中性激素的鉴定、来源、生物学功能及作用机制的进一步研究提供参考。

1 关于昆虫性激素的主要观点

1.1 昆虫没有性激素

昆虫中雌雄嵌合体（同一个体中同时表现雌雄两性性状）的发现和果蝇 *Drosophila melanogaster* 性别决定基因 *Sex-lethal*（*Sxl*），*Transformer*（*Tra*）和 *DoubleSex*（*DSX*）研究的相对明朗，有观点认为昆虫是没有性激素的，昆虫性别特异的分化完全由基因决定。以昆虫性别决定和分化的 3 个主效基因中最

下游的转录调控因子 *DSX* 为例：*DSX* 在雌雄个体中以不同的剪接形式产生作用相反的翻译产物，雌性个体中合成的 DSX 促进雌特异基因的表达，抑制雄特异基因的表达；雄性个体中合成的 DSX 则促进雄特异基因的表达，抑制雌特异基因的表达。所以在嵌合体中，雌性表型部分的 DSX 基因是雌性特异的，雄性表型部分的 DSX 基因是雄性特异的。

但昆虫性别特异的分化仅由基因决定的推论有待商榷。位于 Y 染色体上的哺乳动物主要性别决定基因 *Sry* 仅在雄性个体中表达，最初在雌性和雄性个体中都表达的核受体基因 *DAX*1 在雄性中与 *Sry* 基因同时表达，随后随着精巢的发育表达量快速下调，而在雌性中却一直有表达；一旦雄性个体中 *DAX*1 持续表达或者 *Sry* 基因表达不足，则该雄性个体就会朝着雌性表型发育(Swain *et al*., 1998)。也就是说哺乳动物中也有基因直接控制其性别相关表型的例子，但哺乳动物中性激素的存在却是一个无可争议的事实。而且没有激素信号的调控和指导，细胞自主决定自身分化方向的观点显然与常理不符。

1.2　蜕皮激素是昆虫的性激素

蜕皮激素(20-羟基蜕皮酮，20E)是昆虫的重要激素，影响昆虫的许多生理过程及行为。性激素，顾名思义，主要作用是调节性别相关(主要是第二性征)的过程。但昆虫第二性征的表现或者说衡量标准与哺乳动物不尽相同：哺乳动物的第二性征在宏观上很容易辨别，而某些昆虫的第二性征开始的宏观表现却并不明显，通常是通过内在的其他性别特异的特征来加以确定。卵生昆虫雌性第二性征开始的重要变化之一，就是一种雌特异高量表达的蛋白质——卵黄原蛋白(vitellogenin，Vg)的合成(向仲怀等，2005)。研究证实增加果蝇(Bownes *et al*., 1983)体内 20E 的含量可促进卵黄原蛋白的合成和沉积；另有些学者发现 20E 可以促进昆虫的卵巢发育，由此将蜕皮激素看做昆虫的性激素(De Loof and Huybrechts，1998；De Loof，2006)。

在蜜蜂的研究中，用 20E 处理蜜蜂腹部能使脂肪体合成的总蛋白质的量增加，但卵黄原蛋白的合成没有明显的变化。虽然大多数蜜蜂在高浓度 20E 存在的情况下，卵巢也有相应的发育(对蜂王而言这种现象尤其显著)，然而许多工蜂也有高度发育的卵巢，但它们体内的 20E 水平甚至用放射免疫分析(radio immune assay，RIA)方法都检测不到(Feldlaufer *et al*., 1986；Robinson *et al*., 1991)。另外，蜕皮激素在昆虫中最主要的作用是促进蜕皮、变态发育等过程。有些昆虫(如家蚕 *Bombyx mori*)卵黄合成与化蛹蜕皮相伴发生，虽在家蚕中有研究显示蜕皮激素能调控其卵黄原蛋白的合成，但与家蚕卵黄原蛋白基因表达趋势一致的基因(如转录因子 Broad-Complex)同样受到蜕皮激素的调节(Reza *et al*., 2004)。事实上该基因在家蚕中的表达并没有明显的性别特异性，说明蜕皮激素在家蚕变态期的生理作用并不仅仅是针对第二性征(Vg)的。况且目前关于蜕皮激素在高等动物中生理作用的研究，并没有发现蜕皮激素可以使高等动物产生与性激素相类似生理反应的报道(Slama and Lafont，1995；Dinan and Lafont，2006)。

1.3　昆虫中检测到的性激素类似物(高等动物)扮演昆虫性激素的角色

高等卵生动物的卵黄原蛋白对雌激素的响应是毋庸置疑的(Zhao and Hu，2012)，已有研究报道一些无脊椎动物的 *Vg* 也是能应答雌激素的(Saavedra *et al*., 2012)。在原鸡 *Gallus gallus*、奥利亚罗非鱼 *Oreochromisco aureus* 等卵生动物中相继发现 ER 基因的 cDNA 序列，说明雌激素并不仅仅在哺乳动物等高等动物中发挥作用，在脊椎卵生动物体内同样能发挥作用。果蝇基因组测序完成后，Thornton 等(2003)在《Science》上发表文章认为果蝇、秀丽隐杆线虫 *Caenorhabditis elegans* 和海鞘 *Molgula manhattensis* 中不存在 ER，只存在雌激素相关受体(ERR)。以 MAGE3 软件的 UPGMA 程序将报道的昆虫和部分无脊椎动物 ERR 和人类以及斑马鱼 *Danio rerio* 的 ERR 和 ER 进行进化分析(图 1)，结果显示，这些受体可分为 3 组，除了家蚕 ERR，所列昆虫的 ERR 聚在一起，脊椎动物和无脊椎动物的 ERR 和 ER 聚在一起，而家蚕 ERR 和斑马鱼 ERR-β 的基因起源于西方盲走螨 *Metaseiulus occidentalis* 的 ERR 基因，在进化上相对原始。虽然昆虫的 ERR 和脊椎动物 ER 亲缘关系相对较远，但昆虫中的 ERR 基因同高等动物的 ER 基因具有共同的祖先，它们都来源于比昆虫 ERR 更早的 ERR 基因，祖先 ERR 基因具有和高等动物雌激素受体类似的功能。所以另外一种看法认为昆虫是有性激素的，而且这种“昆虫性激素”与高等动物性激素性质和功能是一致的，它们结构相似并且也调节着昆虫性别相关的生理过程。

2　“昆虫性激素”的鉴定和生物合成

高等动物性激素是普遍存在的，如果在昆虫中

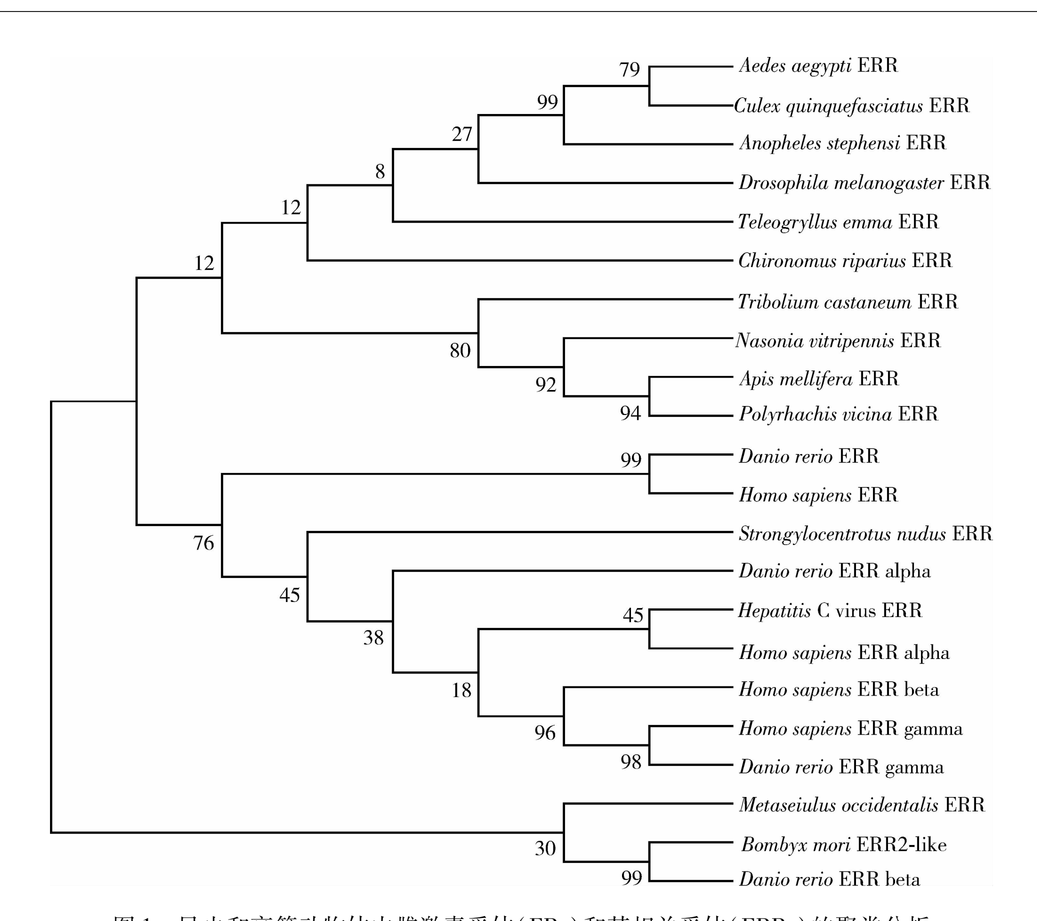


图 1 昆虫和高等动物体内雌激素受体(ERs)和其相关受体(ERRs)的聚类分析

Fig. 1 Cluster analysis of estrogen receptors (ERs) and its related receptors (ERRs) in insects and higher animals

也含有而且同样扮演着性激素的角色，至少需要 3 个前提，以雌激素在昆虫中的研究为例：(1)昆虫中能检测到高等动物雌激素类似物的存在；(2)昆虫能应答高等动物雌激素，且高等动物雌激素在昆虫中也有相对应的性激素作用，比如雌激素在昆虫中的主要功能更倾向于调节雌性相关的生理过程；昆虫中高等动物雌激素类似物提取物能在高等动物中产生相对应的功能，比如昆虫中提取的高等动物雌激素类似物能使高等动物产生雌激素效应；(3)无论这种类似物在昆虫中的合成路径是否与在高等动物中一致，昆虫能够合成这种物质，体内有参与催化合成这种物质的酶类。

2.1 昆虫中高等动物雌激素类似物的检测

检测昆虫中高等动物雌激素类似物主要是将需要鉴定的实验材料(昆虫或者昆虫组织)经过一定的前处理后，根据雌激素本身的性质浓缩到一定程度后，通过高效液相色谱(HPLC)、气相色谱-质谱联用(GC-MS)、放射免疫分析(RIA)等方法进行鉴定。目前报道在昆虫纲的直翅目、双翅目、膜翅目、鞘翅目、鳞翅目等昆虫中均存在高等动物雌激素类似物(Mechoulam *et al*., 1984; Denlinger *et al*., 1987)。

2.2 高等动物雌激素在昆虫中的生理作用

虽然比较普遍的看法认为性激素主要调节哺乳动物等高等动物性别相关的表型，但后来的有研究发现高等卵生动物的 Vg 也能响应高等动物的性激素(Tyler *et al*., 1996; Kang *et al*., 2002; 邴欣等, 2004; Zhao and Hu, 2012)，随着研究的深入，近年来又发现雌激素对无脊椎动物 *Vg* 同样具有调控作用(Tominaga *et al*., 2003; Novillo *et al*., 2005; Garcia-Alonso *et al*., 2006; Matozzo *et al*., 2008)。

尽管尚不能确定昆虫中已经检测到的高等动物雌激素类似物是否由昆虫自身合成，仍有研究者将目光集中于高等动物雌激素类似物在昆虫中具体的生理功能上。在昆虫中的相关研究以家蚕为例：Ohnishi 等(1985)通过 GC-MS 从家蚕卵巢中鉴定到了雌激素类似物，并证明体外培养的家蚕卵巢能代谢雌激素(Ogiso *et al*., 1986)。印度学者研究发现高等动物雌激素可以改变家蚕血液和卵巢中雌特异蛋白质的含量(Shantanu and Ray, 2013)，并发现在

家蚕后部丝腺中有能结合雌激素的蛋白质，推测高等动物雌激素在家蚕丝腺中引起的生理反应是通过受体介导的(Keshan and Ray，2001)。Yang 等(2010)的研究发现，雌蚕蚕蛹粉提取物能使小鼠产生明显的雌激素效应，说明家蚕中也含有与高等动物雌激素功能类似的物质。蜂王浆中也能检测到大量的雌激素存在，且蜂王浆对由于性激素分泌不足导致的男女更年期综合症、骨质疏松症及男女不育症都有很好的改善作用(王本祥，1981；郭芳彬，2006)。

2.3 昆虫中雌激素的生物合成

昆虫中虽然能检测到雌激素(高等动物)类似物的存在，但对其来源的看法并不统一。一种说法是昆虫合成高等动物雌激素是由另外一条完全不同于高等动物中由胆固醇到孕烯醇酮的路径。也就是说昆虫从另外一个完全不同的生物合成路径合成与高等动物相似的雌激素。例如，蜕皮激素(也是一种甾类物质)在昆虫中的生物合成就与经典高等动物甾类激素有明显区别，说明昆虫和高等动物在合成和代谢甾类物质上是有差别的。文献报道昆虫合成蜕皮激素的系统与高等动物合成甾类物质的系统有一个共同的来源(Thornton *et al.*，2003)。蜕皮激素的合成就像高等动物中皮质类固醇与性激素一样是甾类物质合成的一个分支(Swevers *et al.*，1991)。另一种说法是昆虫中的雌激素来源于食物(Gawienowski and Gibbs，1969；Geuns，1978)，不过另有报道说昆虫肠道对甾类物质的吸收并不容易(Feyereisen *et al.*，1976)。

好在大多数高等动物雌激素合成过程中的代谢中间体已经研究清楚，且对应的放射标记物已经商业化(如胆固醇、孕烯醇酮、黄体酮、17α-羟孕烯醇酮、17α-羟黄体酮、弃氢表雄酮、雄烯二酮、睾酮、5α-双氢睾酮、雌酮、雌二醇等)，而且通过现有手段已经可以轻易地测量到 ng 级的甾类物质转换。目前主要通过比较生物学的方法研究昆虫中高等动物雌激素类似物的生物合成，即参照高等动物雌激素生物合成中的某一路径或者某一个反应(图 2：根据维基百科重绘 http://upload. wikimedia. org/wikipedia/commons/f/f4/Steroidogenesis _% 28zh-cn% 29. svg)。将参与该反应的物质使用放射性标记(^{3}H, ^{14}C)后导入昆虫组织或体内，一定时间后测定被标记物质量的变化和鉴定含有放射性的物质，衡量待测昆虫或者组织中有没有某个代谢路径，以此推断昆虫是否具有合成雌激素类似物反应的能力。

这方面的研究主要是通过体内和体外两种方式实现的：体外研究主要通过将标记后的甾类物质与加入适量辅因子($NADP^{+}$ 和 NAD^{+})的昆虫匀浆液或者一定环境中培养的组织共同孵育，多数研究集中于昆虫的性腺，因为根据比较内分泌学的观点，性腺是最有可能产生上述反应的组织(Lehoux and Sandor，1970；Ogiso *et al.*，1986)。体内研究则将高等动物的甾类物质注射到昆虫体腔或用高等动物的甾类物质喂养昆虫，然后从整个虫体或者某个特异的组织中分离代谢产物。

3 昆虫中性激素类似物的代谢系统

由于高等动物产生甾类物质的组织及其鉴定标准可以被借鉴，所以对高等动物甾类合成过程中某一物质在昆虫中的代谢检测就相对比较容易。但是要证明昆虫中有高等动物甾类物质的代谢系统，就必须证明昆虫中有高等动物甾类物质代谢过程中需要的典型酶类。高等动物中代谢甾类物质的酶主要分为以下几类：一是甾类物质合成相关的酶。高等动物从胆固醇合成雌激素和雄激素主要需要胆固醇支链裂解(SCC)、3β-羟基固醇脱氢酶(HSD)、异构酶，17α-羟化酶、C_{17}-C_{20} 裂解酶、芳香酶、21-羟化酶和 11β-羟化酶等；二是活化或者使甾类物质失活的酶。主要是羟基固醇脱氢酶，该酶催化甾类分子上不同位置上(3α/3β/11β/17β/20α/20β)的酮/羟基发生氧化还原反应，以及一些异构酶；三是使甾类物质形成共轭形式的酶。有些甾类物质会结合到一些像葡萄糖、葡萄糖酸、硫酸盐、脂肪酸等非甾体的底物上，这就需要相应的酶来催化，即葡萄糖转移酶、葡糖醛酸内酯转移酶、磺基转移酶、酰基转移酶等，这类酶往往与甾类物质的活化和失活有关。

目前通过放射性标记底物的实验，推断昆虫中确实存在某些脊椎动物中催化甾类合成的酶，但从胆固醇到孕烯醇酮的这一代谢转化在昆虫中没有发现，也就是说在昆虫中没有高等动物催化胆固醇合成孕烯醇酮的酶(胆固醇支链裂解酶)。如果昆虫具有合成高等动物甾类激素的能力，那么理论上它们的生物合成就不是从胆固醇开始的；更没有发现某一种昆虫同时具备了发生所有脊椎动物甾类激素合成反应的能力；另外，虽然在某些昆虫中发现了高等动物甾类激素合成过程中的芳香酶、5α/β 还原酶和羟化酶等活性，但它们仅存在于少数昆虫

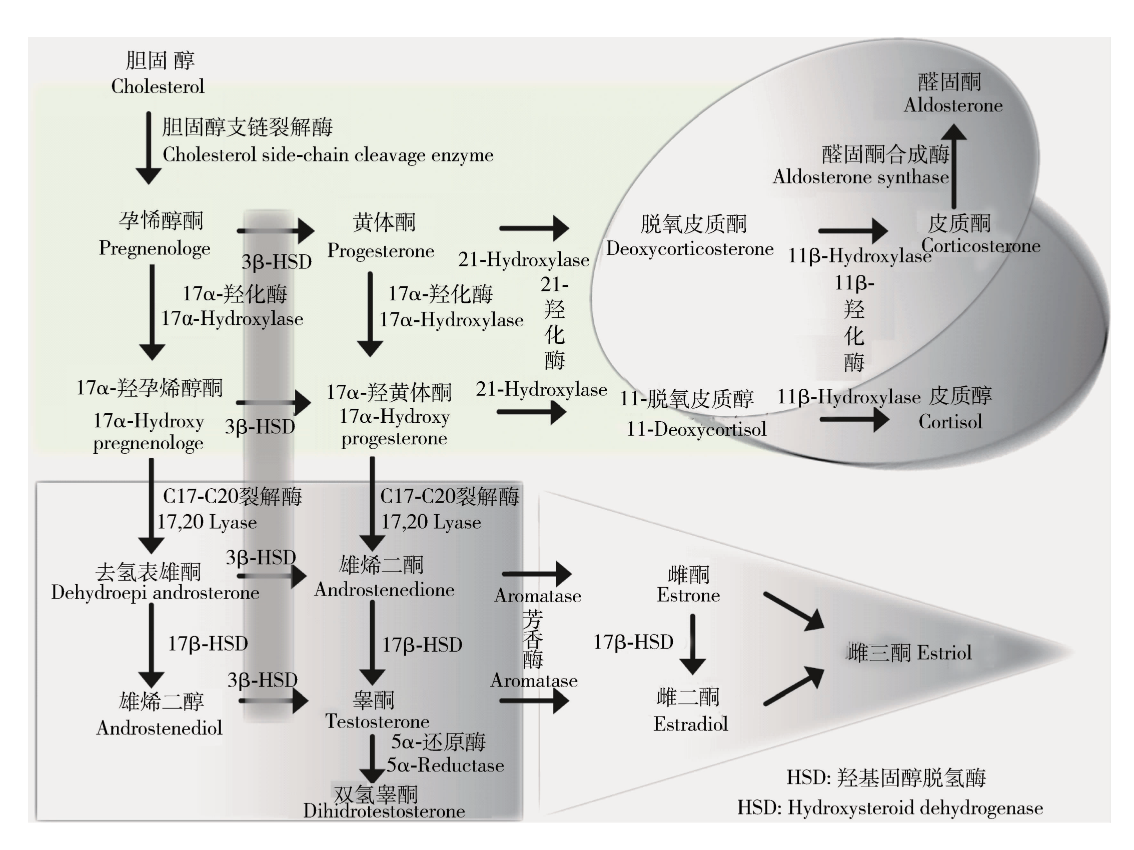


图 2　哺乳动物雌激素生物合成路径

Fig. 2　The biosynthesis pathway of mammalian estrogen

中，没有普遍性；目前在昆虫中普遍存在的只有羟基固醇脱氢酶和催化甾类物质形成共轭形式的酶（葡糖醛酸内酯转移酶、磺基转移酶、酰基转移酶）。

4　小结与展望

昆虫"性激素"研究进展缓慢，一方面因为昆虫中存在雌、雄嵌合体和性别特异的基因剪切，所以有观点认为昆虫是没有性激素的；另一方面，昆虫种类繁多且发育调控复杂，不同昆虫中同一类型基因的表达可以受到不同甚至作用相反的激素的调节。保幼激素可以促进蜚蠊、蟋蟀等 *Vg* 基因的表达，但家蚕 *Vg* 基因则受到保幼激素的抑制，起促进作用的是蜕皮激素，而蚊子的 *Vg* 基因则同时受到保幼激素和蜕皮激素的影响。还有与激素本身在昆虫中的含量过低，难以分离和纯化，检测手段不够特异等都有一定的关系。加之目前主要是通过放射免疫分析（RIA）方法对昆虫激素进行定量（De Clerck *et al*., 1988），但该方法往往会检测到交叉感染后的非特异性结合，也就是说显示的含量往往高于实际含量（Cook and Beastall, 1987）。另外一种常用检测方法 GC-MS，尽管灵敏度很高，但由于检测之前需要对样本进行相对复杂的前处理导致检测结果波动，重复性不高。不过这些问题随着生物化学、生物物理学等学科的发展进步，都在逐步完善。对同一物质鉴定的结果，光谱、色谱相结合或者相互佐证，加之核磁共振技术的发展和广泛的应用对将来这些物质的发现和结构的确认提供了巨大的保障。

尽管如此，高等动物甾类激素类似物在昆虫等一些无脊椎动物中的存在几乎是一个不容置疑的事实，遗憾的是高等动物甾类激素在昆虫中的生理效应到目前为止没有一个令人信服的报道。不同的研究者报道的生理效应相互冲突，或者同一甾类物质在不同的昆虫种中的生理效应相互冲突（Mordue, 1967; Jones and Reynolds, 1980; Gawienowski *et al*., 1987）。一些观察到的生理效应是由几种不同的甾类物质甚至是由非甾类物质引起的（Gawienowski *et al*., 1987），这说明昆虫组织对高等动物甾类物质的应答不特异。加之有些能观测到效应的高等动物甾类物质量都明显高于昆虫中实际检测到的类似物质的量（Ogiso and Ohnishi, 1986）。另外，多数相关

研究样本量很小，结论有待商榷(Lawrence，1990)。不过目前有一个高等动物甾类物质在昆虫中发挥着与其在高等动物中生理过程一致的例子，即高等动物甾类激素可以调控欧洲兔虱 *Spilopsyllus cuniculi* 的生殖循环(Rothschild and Ford，1964a，1964b)。但这很有可能只是该昆虫为了适应寄生生活而产生的突变，没有直接的证据能说明高等动物的甾类物质在这种兔虱中扮演的是激素的角色，也许此物质的作用仅仅是作为激活兔虱自身内分泌系统的一个信号。另外，虽然已经在昆虫中发现了雌激素相关受体，且具备重要的功能。果蝇的 ERR 敲除以后，果蝇体内糖原积累，ATP 含量减少，进一步研究发现果蝇的 ERR 对其糖酵解的过程具有重要调控作用(Tennessen *et al*.，2011)，但目前对昆虫 ERR 的研究多集中于对其核酸序列的克隆，功能的研究相对较少。在对高等动物的研究中证实了雌激素相关受体参与雌激素的信号通路(Giguére，2002)，但没有直接证据证明昆虫中发现的 ERR 像 ER 一样能结合并介导雌激素在昆虫中发挥作用。

相当一部分研究证实昆虫中能发生高等动物甾类激素合成相关的反应，但仍然没有报道哪一种昆虫具有产生所有或者大部分高等动物甾类激素合成反应的能力，而且也没有直接证据证明昆虫中发生的这些反应是由和脊椎动物类似的酶催化的。昆虫中有没有甾类代谢系统或者昆虫代谢甾类物质的系统是不是就是高等动物甾类物质的代谢系统，至今还不能明确。

尽管还不能肯定这些存在于昆虫中的高等动物甾类激素类似物是否由昆虫自身合成，在昆虫中是否也扮演着激素或者性激素的角色以及它们在昆虫中产生的各种生理效应是不是通过受体介导的等等。高等动物性激素在高等动物中的性激素作用，主要体现在对性别特异表型方面的影响。如果昆虫中存在、甚至合成高等动物性激素，要证明它们在昆虫中也发挥性激素作用，那么在激素剂量水平确认其对昆虫性别相关表型影响(比如激素处理以后生殖腺发育的反转变化，是性功能的逆转等)将成为下一步研究的重点。如果能在昆虫中找到类似高等动物的性激素或相关激素。那么接下来就可以从昆虫与高等动物共有的雌性或雄性特异生理指标(如卵子数量、是否可育以及精子数量和质量等)进行更加深入的研究，明确昆虫是否具有性激素以及它与高等动物性激素是否相似。可以肯定的是，昆虫中确实有高等动物甾类激素类似物存在，确切地回答上述问题将对揭示物种进化、探索无脊椎动物与脊椎动物之间的关系(比如解释祖先 ERR 是何时开始进化出在高等动物中的 ER 和在无脊椎动物中的 ERR 的？它们之间有怎样的区别和联系？)、完善昆虫激素调控网络，害虫防治等方面产生重要的推动作用。

参考文献(References)

Abrisqueta M，Süren-Castillo S，Maestro JL，2014. Insulin receptor-mediated nutritional signalling regulates juvenile hormone biosynthesis and vitellogenin production in the German cockroach. *Insect. Biochem. Molec.*，49：14－23.

Bing X，Ru SG，Jiang M，Wang W，Wang SH，2004. The identification of vitellogenin induction by 17β-estradiol in male *Carassius auratus*. *Journal of Fisheries of China*，28(3)：236－240. [邴欣，汝少国，姜明，王蔚，王诗红，2004. 17β-雌二醇对雄性金鱼卵黄原蛋白的诱导作用. 水产学报，28(3)：236－240]

Bownes M，Blair M，Kozma R，Dempster M，1983. 20-Hydroxyecdysone stimulates tissue-specific yolk-protein gene-transcription in both male and female *Drosophila*. *J. Embryol. Exp. Morph.*，78：249－268.

Cook B，Beastall GH，1987. Measurement of steroid hormone concentrations in blood，urine and tissues. In：Green B，Leake RE eds. Steroid Hormones，A Practical Approach. IRL Press，Oxford-Washington. 1－65.

Das S，Ray AK，2014. Possible alteration of female specific protein by estradiol-17β in silkworm，*Bombyx mori* L. *Proceedings of the Zoological Society*，67：38－42.

De Clerck D，Diederik H，Paesen G，De Loof A，1988. Identification and quantification of C_{21} and C_{19} steroids in the haemolymph of *Leptinotarsa decemlineata*，a phytophagous insect. *Insect. Biochem.*，18：93－99.

De Loof A，1982. New concepts in endocrine control of vitellogenesis and in functioning of the ovary in insects. In：Addink ADF，Spronk N eds. Exogenous and Endogenous Influences on Metabolic and Neutral Control. Pergamon Press，Oxford-New York. 165－177.

De Loof A，1987. The impact of the discovery of vertebrate-type steroids and peptide hormone-like substances in insects. *Entomologia Experimentalis et Applicata*，45：105－113.

De Loof A，2006. Ecdysteroids：the overlooked sex steroids of insects? Males：the black box. *Insect Science*，13：325－338.

De Loof A，Huybrechts R，1998. "Insects do not have sex hormones"：a myth? *Gen. Comp. Endocr.*，111：245－260.

Denlinger DL，Brueggemeier RW，Mechoulam R，Katlic N，Yocum LB，Yocum GD，1987. Estrogens and androgens in insects. In：Law JH，Alan R eds. Molecular Entomology. Pergamon Press，New York. 189－199.

Dinan L，Lafont R，2006. Effects and applications of arthropod steroid hormones (ecdysteroids) in mammals. *J. Endocrinol.*，191：1－8.

Feldlaufer M，Herbert E，Svoboda J，Thompson M，1986. Biosynthesis of makisterone A and 20-hydroxyecdysone from labeled sterols by the honey bee，*Apis mellifera*. *Arch. Insect. Biochem.*，3：415－421.

Feyereisen R, Lagueux M, Hoffmann JA, 1976. Dynamics of ecdysone metabolism after ingestion and injection in *Locusta migratoria*. *Gen. Comp. Endocr.*, 29: 319 - 327.

Garcia-Alonso J, Hoeger U, Rebscher N, 2006. Regulation of vitellogenesis in *Nereis virens* (Annelida: Polychaeta): effect of estradiol-17β on eleocytes. *Comp. Biochem. Phys. A*, 143: 55 - 61.

Gawienowski AM, Gibbs CC, 1969. The isolation of estrone from apple seeds. *Phytochemistry*, 8: 685 - 686.

Gawienowski AM, Kessler LJ, Tan BS, Yin CM, 1987. Glucocorticoid action on the growth and development of insects. *Life Sciences*, 40: 1725 - 1730.

Geuns J, 1978. Steroid hormones and plant growth and development. *Phytochemistry*, 17: 1 - 14.

Giguére V, 2002. To ERR in the estrogen pathway. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13: 220 - 225.

Guo FB, 2006. Royal Jelly Magic. China Agriculture Press, Beijing. [郭芳彬, 2006. 神奇的蜂王浆. 北京: 中国农业出版社]

Jones CA, Reynolds SE, 1980. A reinvestigation of the effects of cortisol on growth in insects. *J. Insect. Physiol.*, 26: 601 - 605.

Kang IJ, Yokota H, Oshima Y, Tsuruda Y, Yamaguchi T, Maeda M, Imada N, Tadokoro H, Honjo T, 2002. Effect of 17β-estradiol on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*, 47: 71 - 80.

Keshan B, Ray AK, 2001. The presence of estradiol-17β and its specific binding sites in posterior silk gland of *Bombyx mori*. *Gen. Comp. Endocr.*, 123: 23 - 30.

Lawrence PO, 1990. The biochemical and physiological effects of insect hosts on the development and ecology of their insect parasites: an overview. *Arch. Insect. Biochem.*, 13: 217 - 228.

Lehoux JG, Sandor T, 1970. The occurrence of steroids and steroid metabolizing enzyme systems in invertebrates. A review. *Steroids*, 16: 141 - 171.

Matozzo V, Gagne F, Marin MG, Ricciardi F, Blaise C, 2008. Vitellogenin as a biomarker of exposure to estrogenic compounds in aquatic invertebrates: a review. *Environ. Int.*, 34: 531 - 545.

Mechoulam R, Brueggemeier RW, Denlinger DL, 1984. Estrogens in insects. *Experientia*, 40: 942 - 944.

Mirth CK, Tang HY, Makohon-Moore SC, Salhadar S, Gokhale RH, Warner RD, Koyama T, Riddiford LM, Shingleton AW, 2014. Juvenile hormone regulates body size and perturbs insulin signaling in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111: 7018 - 7023.

Mordue W, 1967. Cortisol and growth in insects. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 23: 721 - 727.

Novillo A, Won SJ, Li C, Callard IP, 2005. Changes in nuclear receptor and vitellogenin gene expression in response to steroids and heavy metal in *Caenorhabditis elegans*. *Integr. Comp. Biol.*, 45: 61 - 71.

Ogiso M, Fujimoto Y, Ikekawa N, Ohnishi E, 1986. Glucosidation of estradiol-17β in the cultured ovaries of the silkworm, *Bombyx mori*. *Gen. Comp. Endocr.*, 61: 393 - 401.

Ogiso M, Ohnishi E, 1986. Does estradiol play a role in ovarian maturation or embryonic-development of the silkworm. *Gen. Comp. Endocr.*, 61: 82 - 86.

Ohnishi E, Ogiso M, Wakabayashi K, Fujimoto Y, Ikekawa N, 1985. Identification of estradiol in the ovaries of the silkworm, *Bombyx mori*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 60: 35 - 38.

Reza AMS, Kanamori Y, Shinoda T, Shimura S, Mita K, Nakahara Y, Kiuchi M, Kamimura M, 2004. Hormonal control of a metamorphosis-specific transcriptional factor broad-complex in silkworm. *Comp. Biochem. Physiol B. Biochem. Mol. Biol.*, 139: 753 - 761.

Robinson GE, Strambi C, Strambi A, Feldlaufer MF, 1991. Comparison of juvenile hormone and ecdysteroid haemolymph titres in adult worker and queen honey bees *Apis mellifera*. *J. Insect. Physiol.*, 37: 929 - 935.

Rothschild M, Ford B, 1964a. Breeding of rabbit flea *Spilopsyllus cuniculi* (Dale) controlled by reproductive hormones of the host. *Nature*, 201: 103 - 104.

Rothschild M, Ford B, 1964b. Matruation and egg-laying of rabbit flea *Spilopsyllus cuniculi* (Dale) induced by external application of hydrocortisone. *Nature*, 203: 210 - 211.

Saavedra L, Leonardi M, Morin V, Quiñones RA, 2012. Induction of vitellogenin-like lipoproteiins in the mussel *Aulaconmya ater* under exposure to 17β-estradiol. *Revista de Biología Marina y Oceanografía*, 47: 429 - 438.

Sandor T, Mehdi, AZ, 1979. Steroids and evolution. In: Barrington EJW ed. Hormones and Evolution. Academic Press, New York. 1 - 72.

Shantanu Das, Ray AK, 2014. Possible alteration of female specific protein by estradiol-17β in silkworm, *Bombyx mori*. *Proceedings of the Zoological Society*, 67: 38 - 42.

Slama K, Lafont R, 1995. Insect hormones-ecdysteroids: their presence and actions in vertebrates. *European Journal of Entomology*, 92: 355 - 355.

Stanley-Samuelson DW, 1987. Physiological roles of prostaglandins and other eicosanoids in invertebrates. *Biological Bulletin*, 173: 92 - 109.

Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R, 1998. Dax1 antagonizes sry action in mammalian sex determination. *Nature*, 391: 761 - 767.

Swevers L, Lambert JGD, De Loof A, 1991. Synthesis and metabolism of vertebrate-type steroids by tissues of insects: a critical evaluation. *Experientia*, 47: 687 - 698.

Tennessen JM, Baker KD, Lam G, Ewitch J, Thummel CS, 2011. The *Drosophila* estrogen-related receptor directs a metabolic switch that supports developmental growth. *Cell Metabolism*, 13: 139 - 148.

Thornton JW, Need E, Crews D, 2003. Resurrecting the ancestral steroid receptor: ancient origin of estrogen signaling. *Science*, 301: 1714 - 1717.

Thorpe A, Duve H, 1988. Insulin found at last? *Nature*, 331: 483 - 484.

Tominaga N, Ura K, Kawakami M, Kawaguchi T, Kohra S, Mitsui Y, Iguchi T, Arizono K, 2003. *Caenorhabditis elegans* responses to specific steroid hormones. *Journal of Health Science*, 49: 28 - 33.

Tyler CR, Van der Eerden B, Jobling S, Panter G, Sumpter JP, 1996.

Measurement of vitellogenin, a biomarker for exposure to oestrogenic chemicals, in a wide variety of cyprinid fish. *Journal of Comparative Physiology B – Biochemical Systemic and Environmental Physiology*, 166: 418 – 426.

Wang BX, 1981. The Medical Efficacy of Bee Products. Jilin People's Press, Jilin. [王本祥, 1981. 蜜蜂产品的医疗效能. 吉林：吉林人民出版社]

Xiang ZH, Huang JT, Xia JG, Lu C, 2005. Biology of Sericulture. China Forestry Press, Beijing. 225 – 228. [向仲怀, 黄君霆, 夏建国, 鲁成, 2005. 蚕丝生物学. 北京：中国林业出版社. 225 – 228]

Yang HJ, Lee JW, Lee SH, Ryu JS, Kwak DH, Nam KS, Park YI, Lee YC, Jung KY, Choo YK, 2010. Estrogenic activity produced by aqueous extracts of silkworm, *Bombyx mori* pupae in ovariectomized rats. *Am. J. Chin. Med.*, 38: 89 – 97.

Zhao YB, Hu JY, 2012. Development of a molecular biomarker for detecting intersex after exposure of male medaka fish to synthetic estrogen. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31: 1765 – 1773.

（责任编辑：赵利辉）